

## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局(43)国際公開日  
2004年10月14日 (14.10.2004)

PCT

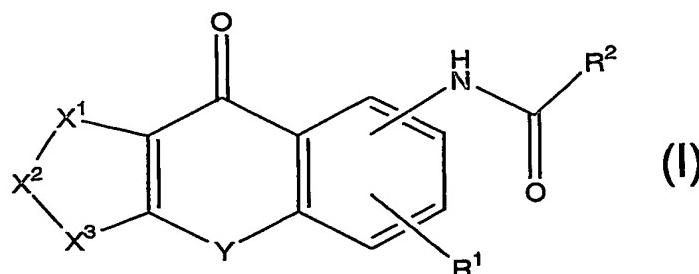
(10)国際公開番号  
WO 2004/087131 A1(51)国際特許分類:  
C07D 495/04, A61P 11/14

A61K 31/381,

(21)国際出願番号:  
PCT/JP2004/004578(22)国際出願日:  
2004年3月31日 (31.03.2004)(25)国際出願の言語:  
日本語(26)国際公開の言語:  
日本語(30)優先権データ:  
特願2003-094506 2003年3月31日 (31.03.2003) JP(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 協和醸酵  
工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番  
1号 Tokyo (JP).(72)発明者; および  
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 三木一郎 (MIKI,  
Ichiro). 石井秀衛 (ISHII, Hidee).(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANTITUSSIVES

(54)発明の名称: 鎮咳剤



**(57) Abstract:** Antitussives containing as the active ingredient tricyclic compounds represented by the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: (I) wherein R<sup>1</sup> is hydrogen, substituted or unsubstituted lower alkyl, or the like; X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup> is CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup> (wherein R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each independently hydrogen, substituted or unsubstituted lower alkyl, or the like) or the like; Y is -CH<sub>2</sub>S- or the like; and R<sup>2</sup> is hydrogen, substituted or unsubstituted lower alkyl, or the like.

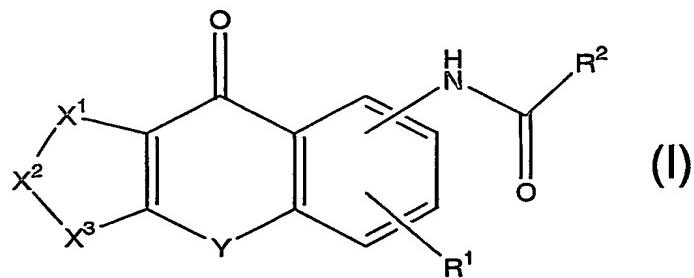
[統葉有]

WO 2004/087131 A1



(57) 要約:

式 (I)



[式中、 $\text{R}^1$ は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表し、  
 $\text{X}^1\text{-}\text{X}^2\text{-}\text{X}^3$ は、 $\text{CR}^5=\text{CR}^6=\text{CR}^7=\text{CR}^8$ （式中、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す）等を表し、  
 $\text{Y}$ は $-\text{CH}_2\text{S}-$ 等を表し、  
 $\text{R}^2$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す]で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する鎮咳剤を提供する。

明 細 書  
鎮 咳 劑

技 術 分 野

本発明は、三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する鎮咳剤に関する。

背 景 技 術

咳は粘液線毛輸送や喀痰の排出等、生体防御における気道クリアランスに対して重要な役割を演じている。動物における咳の誘発には器械的刺激、クエン酸、カプサイシン及びサブスタンスP刺激等が知られている〔日本薬理学雑誌、105巻、41頁（1995年）〕。

各種呼吸器疾患における鎮咳剤としては、中枢性鎮咳薬のリン酸コデインが多く用いられている。しかしリン酸コデインには便秘、痰の粘り気の増加、食欲不振、恶心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、呼吸促迫等の退薬症状、呼吸抑制等、多くの副作用が知られている。また非麻薬性鎮咳薬として、デキストロメトルファン、リン酸ベンプロペリン、リン酸ジメモルファン、ヒベンズ酸チベピジン、塩酸エプラジノン等が用いられているが、これらにも眠気、不眠、眩暈、興奮、食欲不振、便秘、腹痛、口渴、発疹、搔痒感等、多くの副作用があることが知られている。さらに気管支ぜんそく、慢性気管支炎、肺気腫症、びまん性汎細気管支炎等における鎮咳には、気管支に直接作用して気管支平滑筋を弛緩させる、テオフィリン、塩酸プロカテロール、塩酸クレンブテロール等の気管支拡張剤が用いられる。しかしテオフィリンでは痙攣、意識障害、急性脳症、横紋筋融解症、吐血、頻呼吸、高血糖症等の副作用が知られており、塩酸プロカテロール及び塩酸クレンブテロールでは重篤な血清カリウム値の低下、発疹、搔痒感等の過敏症、振戦、頭痛、めまい等の精神神経症状、動悸、頻脈、ほてり等の循環器症状、嘔吐、口渴、胃部不快感等の消化器症状、グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）及びグルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）の上昇等の肝機能障害等の副作用が知られており、過度な使用を継続した場合、不整脈や心停止の恐れがある〔呼吸、3巻、924頁（1984年）〕。そこで、副作用が無く、多くの疾患に用いることができる鎮咳剤が求められている。

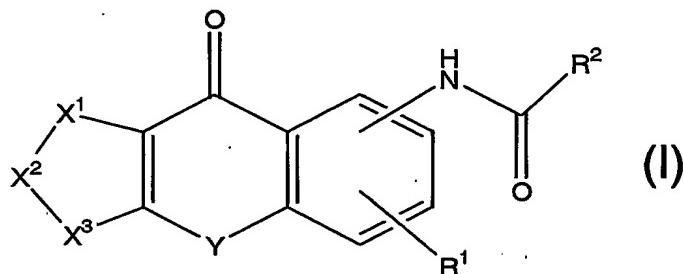
一方、本発明で用いられる化合物と同一の構造を有する化合物は、膀胱充満時に生ずる排尿間隔の延長作用を有し、神経因性膀胱及び不安定膀胱等をはじめとする種々の疾患または状態における頻尿、尿失禁、尿意切迫感及び残尿感等の治療または改善に有用であることが知られている (W097/14672、W098/46587)。

### 発明の開示

本発明の目的は、三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する鎮咳剤を提供することにある。

本発明は、以下の (1) ~ (27) に関する。

#### (1) 式 (I)



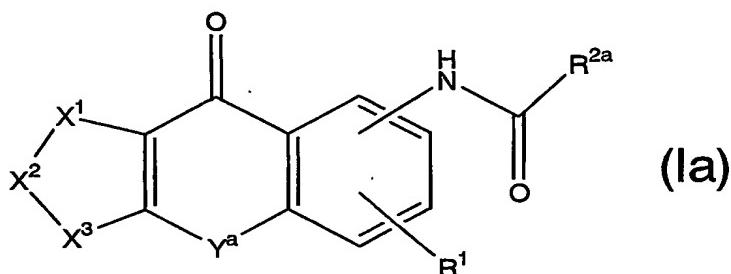
{式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはハロゲンを表し、

X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>は、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup> [式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノまたはハロゲンを表す]、N(O)<sub>m</sub>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup> (式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義であり、mは0または1を表す)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-N(O)<sub>m</sub>=CR<sup>8</sup> (式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>及びmはそれぞれ前記と同義である)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-N(O)<sub>m</sub> (式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びmはそれぞれ前記と同義である)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-O (式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-S (式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である)、O-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup> (式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である)、S-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup> (式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である)またはO-CR<sup>7</sup>=N (式中、R<sup>7</sup>は前記と同義である)を表し、

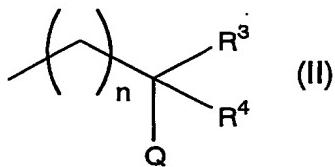
Yは-CH<sub>2</sub>S-、-CH<sub>2</sub>SO-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH=CH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (式中、pは0~2の整数を表す)、-SCH<sub>2</sub>-、-SOCH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>-を表し、

$R^2$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す}で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する鎮咳剤。

## (2) 式 (Ia)

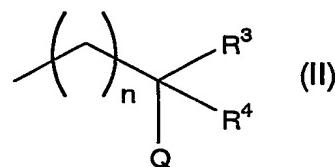


[式中、 $R^1$ 及び $X^1-X^2-X^3$ はそれぞれ前記と同義であり、 $Y^a$ は $-CH_2SO_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ または $-OCH_2-$ を表し、 $Y^a$ が $-CH_2SO_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ または $-SO_2CH_2-$ であるときに、 $R^{2a}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、または置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表し、 $Y^a$ が $-OCH_2-$ であるときに、 $R^{2a}$ は水素原子、トリフルオロメチル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の含窒素複素環基または式 (II)



(式中、nは0または1であり、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が隣接する炭素原子と一緒にになって環状アルキルを形成してもよく、Qはヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノまたはハロゲンを表す】である三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する鎮咳剤。

- (3) Y<sup>a</sup>が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-SOCH<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である前記(2)記載の鎮咳剤。
- (4) Y<sup>a</sup>が-OCH<sub>2</sub>-である前記(2)記載の鎮咳剤。
- (5) R<sup>1</sup>が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはハロゲンである前記(2)～(4)のいずれかに記載の鎮咳剤。
- (6) R<sup>1</sup>が水素原子である前記(2)～(4)のいずれかに記載の鎮咳剤。
- (7) Y<sup>a</sup>が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>-である前記(2)、(5)及び(6)のいずれかに記載の鎮咳剤。
- (8) Y<sup>a</sup>が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である前記(2)、(5)及び(6)のいずれかに記載の鎮咳剤。
- (9) Y<sup>a</sup>が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-である前記(2)、(5)及び(6)のいずれかに記載の鎮咳剤。
- (10) X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がS-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である）である前記(2)～(9)のいずれかに記載の鎮咳剤。
- (11) X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がCR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>（式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である）である前記(2)～(9)のいずれかに記載の鎮咳剤。
- (12) R<sup>2a</sup>が式(II)

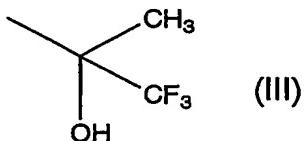


(式中、n、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びQはそれぞれ前記と同義である）である前記(2)～(11)のいずれかに記載の鎮咳剤。

(13) nが0である前記(12)記載の鎮咳剤。

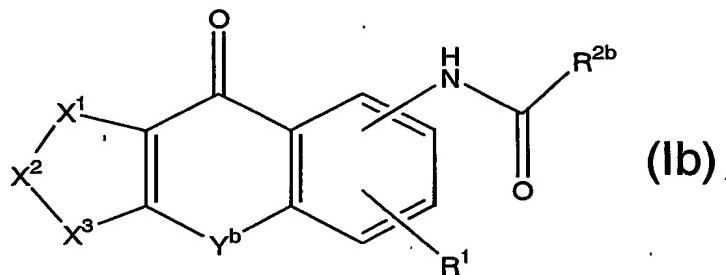
(14) R<sup>3</sup>がメチルであり、R<sup>4</sup>がトリフルオロメチルであり、Qがヒドロキシである前記(13)記載の鎮咳剤。

(15) R<sup>1</sup>が水素原子であり、Y<sup>a</sup>が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-であり、X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がS-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である）であり、R<sup>2</sup>が式(III)

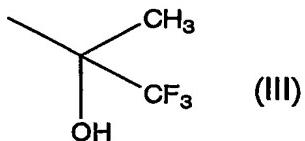


である前記(2)記載の鎮咳剤。

(16) 式(Ib)



[式中、R<sup>1</sup>及びX<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>はそれぞれ前記と同義であり、Y<sup>b</sup>は-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>S-、-CH<sub>2</sub>SO-、-CH=CH-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-（式中、pは前記と同義である）を表し、R<sup>2b</sup>は式(III)



を表す]で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する鎮咳剤。

(17) X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がCR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>（式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である）またはCR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=N（式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はそれぞれ前記と同義である）である前記(16)記載の鎮咳剤。

(18) X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がCR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-O（式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である）またはCR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-S（式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である）である前記(16)記載の鎮咳剤。

(19) X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がO-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である）または

$S-CR^7=CR^8$  (式中、 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ前記と同義である) である前記 (16) 記載の鎮咳剤。

- (20)  $Y^b$ が $-CH_2O-$ である前記 (16) ~ (19) のいずれかに記載の鎮咳剤。
- (21)  $Y^b$ が $-(CH_2)_p-$  (式中、 $p$ は前記と同義である) である前記 (16) ~ (19) のいずれかに記載の鎮咳剤。
- (22)  $p$ が0である前記 (21) 記載の鎮咳剤。
- (23)  $p$ が2である前記 (21) 記載の鎮咳剤。
- (24)  $Y^b$ が $-CH=CH-$ である前記 (16) ~ (19) のいずれかに記載の鎮咳剤。
- (25)  $Y^b$ が $-CH_2S-$ または $-CH_2SO-$ である前記 (16) ~ (19) のいずれかに記載の鎮咳剤。
- (26) 前記 (1) ~ (25) のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、鎮咳方法。
- (27) 鎮咳剤の製造のための、前記 (1) ~ (25) のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

以下、式 (I) で表される化合物を、化合物 (I) という。他の式番号で表される化合物についても同様である。

式 (I) の各基の定義において、低級アルキルとしては、例えば直鎖または分岐している炭素数1~8のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

低級アルコキシ、モノ(低級アルキル)置換アミノ及びジ(低級アルキル)置換アミノにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

低級アルカノイルアミノにおける低級アルカノイルとしては、例えば炭素数1~6のアルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐している炭素数2~6のアルケニル、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、1-ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

アリール及びアリールアミノのアリール部分としては例えばフェニル、ナフチル等

が包含され、ヘテロアリールとしては例えばピリジル、フリル、チエニル、キノリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル等が挙げられる。

アラルキルアミノのアラルキル部分としては、例えば炭素数7～12のアラルキル、より具体的にはベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

複素環基としては、例えば脂環式複素環基、含窒素複素環基等が挙げられる。脂環式複素環基としては、例えばテトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、クロマニル等が挙げられる。含窒素複素環基は、例えば1～2の窒素原子をその環内に含む複素環であり、さらに酸素、硫黄等のヘテロ原子を含んでいてもよく、例えばピロリジニル、ピペコリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサゾリル等が挙げられる。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、モノ(置換低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換低級アルキル)置換アミノ、置換低級アルカノイルアミノ及び置換低級アルケニルにおける置換基としては、同一または異なって、置換数1～置換可能な数の(好ましくは1～6の、より好ましくは1～4の)、例えばヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、環状アルキル、置換環状アルキル[該置換環状アルキルにおける置換基としては同一または異なって例えば置換数1～3のヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]、アリール、置換アリール(該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基と同義である)、アラルキル、置換アラルキル(該置換アラルキルにおける置換基は、後記の置換アラルキルにおける置換基と同義である)、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ[該置換低級アルコキシにおける置換基としては同一または異なって例えば置換数1～3のヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]等が挙げられる。また、上記において置換低級アルキル上の同一炭素原子上の2つの低級アルキルが該炭素原子と一緒にになって脂肪族環を形成してもよい。さらに置換低級アルキルが置換メチルまたは置換エチルである場合は、その置換基は同一または異なって、例えば置換数1～3の、低級アルキルまたは置換低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、ヒドロキ

シ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]であってもよい。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、モノ(置換低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換低級アルキル)置換アミノ、置換低級アルカノイルアミノ及び置換低級アルケニルにおける置換基の定義において、ハロゲンは前記と同義であり、低級アルキル、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、アリールは前記と同義である。環状アルキル及び脂肪族環の環状アルキル部分としては、例えば炭素数3～8の環状アルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。アラルキルとしては、例えば炭素数7～12のアラルキル、より具体的にはベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキルアミノ及び置換アリールアミノにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の低級アルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン等が挙げられる。

置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキルアミノ及び置換アリールアミノにおける置換基の定義において、低級アルキル、ハロゲンはそれぞれ前記と同義である。

置換複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン等が挙げられる。

置換複素環基における置換基の定義において、低級アルキル、ハロゲンはそれぞれ前記と同義である。

式(Ia)及び式(Ib)の各基の定義において、低級アルキルとしては、例えば直鎖または分岐している炭素数1～6のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル等が挙げられる。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

低級アルコキシ、モノ(低級アルキル)置換アミノ及びジ(低級アルキル)置換アミノにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐している炭素数2～6のアルケニル、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、1-ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

アリール及びアリールアミノのアリール部分としては例えばフェニル、ナフチル等が包含され、ヘテロアリールとしては例えばピリジル、フリル、チエニル、キノリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル等が挙げられる。

アラルキル及びアラルキルアミノのアラルキル部分としては、例えば炭素数7～12のアラルキル、より具体的にはベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

脂環式複素環基としては、例えばテトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、クロマニル等が挙げられる。含窒素複素環基は、例えば1～2の窒素原子をその環内に含む複素環であり、さらに酸素、硫黄等のヘテロ原子を含んでいてもよく、且つその環内の窒素原子が隣接するカルボニル基と結合している複素環を表し、例えばピロリジニル、ピペコリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサゾリル等が挙げられる。

環状アルキルとしては、例えば炭素数3～8の環状アルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、モノ(置換低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換低級アルキル)置換アミノ、置換低級アルケニル、及び置換環状アルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる。また置換低級アルキルが、置換メチルまたは置換エチルである場合は、その置換基は同一または異なって、例えば置換数1～3の、低級アルキル、置換低級アルキル〔該置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる〕、環状アルキル、置換環状アルキル〔該置換環状アルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、

アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]、アリール、置換アリール [該置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]、アラルキル、置換アラルキル [該置換アラルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]、置換低級アルコキシ [該置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]であってもよい。さらに置換メチルまたは置換エチルの同一炭素原子上の2つの低級アルキルが該炭素原子と一緒にになって脂肪族環を形成してもよい。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、モノ(置換低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換低級アルキル)置換アミノ、置換低級アルケニル、及び置換環状アルキルにおける置換基の定義において、ハロゲン、環状アルキル及び脂肪族環の環状アルキル部分、アリール、ならびにアラルキルはそれぞれ前記と同義であり、低級アルキル、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、及び低級アルコキシにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキル、置換アラルキルアミノ及び置換アリールアミノにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の低級アルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン等が挙げられる。

置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキル、置換アラルキルアミノ及び置換アリールアミノにおける置換基の定義において、低級アルキル、ハロゲンはそれぞれ前記と同義である。

置換脂環式複素環基及び置換含窒素複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン等が挙げられる。

置換脂環式複素環基及び置換含窒素複素環基における置換基の定義において、低級アルキル、ハロゲンはそれぞれ前記と同義である。

化合物(I)、化合物(Ia)及び化合物(Ib)の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グリオキシル酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

本発明で用いられる化合物は、前記刊行物に開示された方法、またはそれらに準じて製造することができ、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離・精製することができる。

本発明で用いられる化合物の塩を取得したいとき、当該化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離塩基の形で得られる場合には、当該遊離塩基を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸を加え塩を形成させれば良い。

なお、本発明で用いられる化合物の中には光学異性体が存在し得るものもあるが、全ての可能な立体異性体及びそれらの混合物も、本発明の鎮咳剤の有効成分として用いることができる。また、上記の全ての可能な立体異性体及びそれらの混合物は、本発明のくしゃみ抑制剤の有効成分としても用いることができる。

さらに、本発明で用いられる化合物またはその薬理学的に許容される塩は、水、または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の鎮咳剤の有効成分として用いることができる。また、上記の付加物は、本発明のくしゃみ抑制剤の有効成分としても用いることができる。

鎮咳活性は、クエン酸やカプサイシン等の物質の吸入によって誘発される咳を抑制することで評価できる。また、クエン酸やカプサイシン等の気管内への直接注入により誘発された咳を抑制することで評価できる〔日本薬理学雑誌、120巻、237頁（2002年）〕。物理的な刺激、例えば喉頭や気管を接触刺激することによる咳を抑制することでも評価できる〔ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Eur. J. Pharmacol.）、329巻、93頁（1997年）〕。

次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。試験化合物としては、(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル

-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミド [(S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihydrothieno[3,2-c][1]benzothiepin-9-yl)propanamide] 及び2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミド [2-hydroxy-2-methyl-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihydrothieno[3,2-c][1]benzothiepin-9-yl)propanamide] を用いた。以下、上記の2化合物を本明細書において、それぞれ化合物1及び2という。なお、化合物1及び2は、それぞれWO98/46587中の化合物(1-25)及び(3-12)と同一である。

#### 試験例1：モルモットのクエン酸誘発咳嗽モデルによる評価

試験にはモルモット（ハートレー系、雄性、6週齢、日本エスエルシー社）を使用した。クエン酸による咳反射の誘発は細江らの方法〔薬理と臨床、5巻、2147頁（1995年）〕に準じて実施した。すなわち、モルモットをモルモット用ダブル・チャンバー・プレチスマグラフ・ボックス（double chamber plethysmograph box, バクスコ エレクトロニクス社製）内に固定し、およそ1.6 L/分で換気した。0.5 mol/Lクエン酸〔和光純薬工業（株）製〕を含む生理食塩水を超音波式ネブライザーNE-U12（オムロン社製）を用いて頭部側ボックスの上部から2分間噴霧し、側面より排出させた。咳反射は、発生する咳嗽音及び呼吸波形から測定した。クエン酸の吸入開始から15分間に発生した咳の回数を測定した。化合物1、化合物2及びリン酸コデイン〔塩野義製薬（株）製〕は、0.5w/v%メチルセルロース400cP〔和光純薬工業（株）製〕に懸濁し、クエン酸の吸入開始の1時間前に経口投与した。なお化合物1、化合物2は0.5w/v%メチルセルロース400cP 1 mLに2 mg懸濁させ、リン酸コデインは0.5w/v%メチルセルロース400cP 1 mLに4 mg懸濁させ、体重1 kg当たり5 mLを投与した。溶媒投与群のクエン酸吸入による咳反射回数は7.9±1.8回、化合物1の10 mg/kg投与群は2.0±1.0回であった。なお試験には溶媒投与群及び化合物1投与群ともにモルモット7匹を使用し、咳反射回数は平均値±標準誤差で表した。溶媒投与群の咳反射回数と比較して化合物1投与群で有意な抑制作用（P=0.0132）を示した（図1）。化合物2の10 mg/kg投与群は4.3±1.0回、溶媒投与群のクエン酸吸入による咳反射回数は10.3±1.8回であった。試験には溶媒投与群及び化合物2投与群ともにモルモット12匹を使用した。咳反射回数は平均値±標準誤差で表した。溶媒投与群の咳反射回数と比較して化合物2投与群

で有意な抑制作用 ( $P=0.0090$ ) を示した(図2)。中枢性鎮咳薬のリン酸コデイン20mg/kg投与群の咳反射回数は1.8±0.5回、溶媒投与群は6.8±1.4回であった。試験には溶媒投与群及びリン酸コデイン投与群ともにモルモット6匹を使用した。咳反射回数は平均値±標準誤差で表した。リン酸コデイン投与群は溶媒投与群と比較して有意な咳反射回数抑制 ( $P=0.0123$ ) が見られた(図3)。

本発明の化合物を含有する医薬製剤は、活性成分として該化合物単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば気管内、静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、錠剤、シロップ剤、吸入剤、注射剤等がある。

経口投与に適当な、例えばシロップ剤のような液体調製物は、水、蔗糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、錠剤、散剤及び顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

吸入剤に適当な製剤は、ドライパウダー、量噴霧式吸入剤(metered dose inhaler; MDI)に用いることができる溶媒に溶解したもの、スプレーに用いることができる溶媒に溶解したもの、ネブライザーに用いる溶媒に溶解したもの等を調製する。

注射剤に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、防腐剤、フレーバー類、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

本発明で用いられる化合物の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度により異なるが、通常経口の場合、成人一人当たり0.01 mg～1 g、好ましくは1～150 mgを一日一回ないし数回投与する。吸入や静脈内投与等の非経口投与の場合、成人一人当たり0.01～1 g、好ましくは0.1～100 mgを一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量及び投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

#### 図面の簡単な説明

##### 第1図

モルモットのクエン酸誘発咳嗽に対する化合物1(10 mg/kg経口投与)の作用を示す。縦軸はクエン酸吸入により15分間に誘発する咳反射回数を示す。

\* : P<0.05 (溶媒投与群対比のStudent t-検定)

##### 第2図

モルモットのクエン酸誘発咳嗽に対する化合物2(10 mg/kg経口投与)の作用を示す。縦軸はクエン酸吸入により15分間に誘発する咳反射回数を示す。

\*\* : P<0.01 (溶媒投与群対比のStudent t-検定)

##### 第3図

モルモットのクエン酸誘発咳嗽に対するリン酸コデイン(20mg/kg 経口投与)の作用を示す。縦軸はクエン酸吸入により15分間に誘発する咳反射回数を示す。

\*\* : P<0.05 (溶媒投与群対比のAspin-Welch検定)

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれら実施例により限定されることはない。

##### 実施例1：錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製した。化合物1の250 g、マンニトール1598.5 g、でん粉グリコール酸ナトリウム100 g、軽質無水ケイ酸10 g、ステアリン酸マグネシウム40 g及び黄色三二酸化鉄1.5 gを常法により混合した。この混合物を用い、径8 mmの杵を有する打錠機(菊水社製Purepress Correct-12型)で打錠を行つて、錠剤(1錠あたり活性成分25 mgを含有する)を得た。

処方 化合物1	25 mg
マンニトール	159.85 mg
でん粉グリコール酸ナトリウム	10 mg
軽質無水ケイ酸	1 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 mg
<u>黄色三二酸化鉄</u>	<u>0.15 mg</u>
	200 mg

### 実施例2：錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物2の250 g、マンニトール 1598.5 g、でん粉グリコール酸ナトリウム100 g、軽質無水ケイ酸10 g、ステアリン酸マグネシウム40 g及び黄色三二酸化鉄1.5 gを常法により混合する。この混合物を用い、径8 mmの杵を有する打錠機（菊水社製Purepress Correct-12型）で打錠を行つて、錠剤（1錠あたり活性成分25 mgを含有する）を得る。

処方 化合物2	25 mg
マンニトール	159.85 mg
でん粉グリコール酸ナトリウム	10 mg
軽質無水ケイ酸	1 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 mg
<u>黄色三二酸化鉄</u>	<u>0.15 mg</u>
	200 mg

### 実施例3：カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製した。化合物1の500 g、ラクトース300 g、軽質無水ケイ酸100 g及びラウリル硫酸ナトリウム100 gを常法により混合した。この混合物をカプセル充填機（Zanasi社製、LZ-64型）により、ハードカプセル1号（1カプセルあたり100 mg容量）に充填し、カプセル剤（1カプセルあたり活性成分50 mgを含有する）を得た。

処方 化合物1	50	mg
ラクトース	30	mg
軽質無水ケイ酸	10	mg
<u>ラウリル硫酸ナトリウム</u>	10	mg
	100	mg

#### 実施例4：注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物1の1 gを精製ダイズ油100 gに溶解させ、精製卵黄レシチン12 g及び注射用グリセリン25 gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000 mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2 μmのディスポーザブル型メンプランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2 mLずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分2 mgを含有する）を得る。

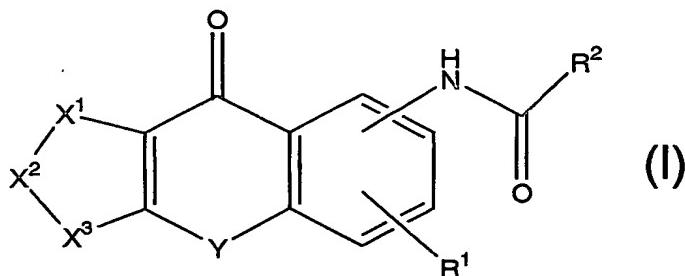
処方 化合物 1	2	mg
精製ダイズ油	200	mg
精製卵黄レシチン	24	mg
注射用グリセリン	50	mg
<u>注射用蒸留水</u>	1.72	mL
	2.00	mL

#### 産業上の利用可能性

本発明により、三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する鎮咳剤が提供される。

## 請求の範囲

## 1. 式 (I)



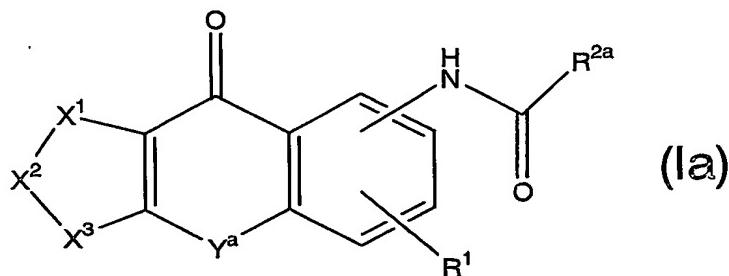
{式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはハロゲンを表し、

X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>は、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>[式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノまたはハロゲンを表す]、N(O)<sub>m</sub>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義であり、mは0または1を表す)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-N(O)<sub>m</sub>=CR<sup>8</sup>(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>及びmはそれぞれ前記と同義である)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=N(O)<sub>m</sub>(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びmはそれぞれ前記と同義である)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-O- (式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-S (式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である)、O-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>(式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である)、S-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>(式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である)またはO-CR<sup>7</sup>=N(式中、R<sup>7</sup>は前記と同義である)を表し、

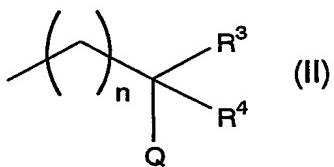
Yは-CH<sub>2</sub>S-、-CH<sub>2</sub>SO-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH=CH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (式中、pは0~2の整数を表す)、-SCH<sub>2</sub>-、-SOCH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>-を表し、

R<sup>2</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す}で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する鎮咳剤。

## 2. 式 (Ia)



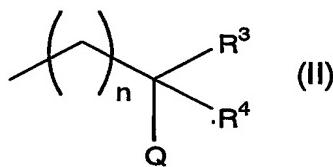
[式中、R<sup>1</sup>及びX<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>はそれぞれ前記と同義であり、Y<sup>a</sup>は-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-SOCH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-OCH<sub>2</sub>-を表し、Y<sup>a</sup>が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-SOCH<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であるときに、R<sup>2a</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、または置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表し、Y<sup>a</sup>が-OCH<sub>2</sub>-であるときに、R<sup>2a</sup>は水素原子、トリフルオロメチル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、モノ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の含窒素複素環基または式 (II)]



[式中、nは0または1であり、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が隣接する炭素原子と一緒にになって環状アルキルを形成してもよく、Qはヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノまたはハロゲンを表す)を表す]である三環

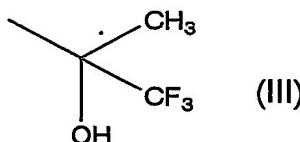
式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する鎮咳剤。

3.  $Y^a$ が $-CH_2SO_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ または $-SO_2CH_2-$ である請求の範囲2記載の鎮咳剤。
4.  $Y^a$ が $-OCH_2-$ である請求の範囲2記載の鎮咳剤。
5.  $R^1$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはハロゲンである請求の範囲2~4のいずれかに記載の鎮咳剤。
6.  $R^1$ が水素原子である請求の範囲2~4のいずれかに記載の鎮咳剤。
7.  $Y^a$ が $-CH_2SO_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ または $-OCH_2-$ である請求の範囲2、5及び6のいずれかに記載の鎮咳剤。
8.  $Y^a$ が $-CH_2SO_2-$ または $-SO_2CH_2-$ である請求の範囲2、5及び6のいずれかに記載の鎮咳剤。
9.  $Y^a$ が $-CH_2SO_2-$ である請求の範囲2、5及び6のいずれかに記載の鎮咳剤。
10.  $X^1-X^2-X^3$ が $S-CR^7=CR^8$ （式中、 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ前記と同義である）である請求の範囲2~9のいずれかに記載の鎮咳剤。
11.  $X^1-X^2-X^3$ が $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ （式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ前記と同義である）である請求の範囲2~9のいずれかに記載の鎮咳剤。
12.  $R^{2a}$ が式 (II)



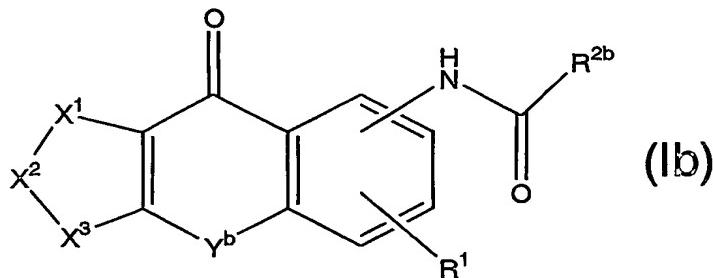
（式中、 $n$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $Q$ はそれぞれ前記と同義である）である請求の範囲2~11のいずれかに記載の鎮咳剤。

13.  $n$ が0である請求の範囲12記載の鎮咳剤。
14.  $R^3$ がメチルであり、 $R^4$ がトリフルオロメチルであり、 $Q$ がヒドロキシである請求の範囲13記載の鎮咳剤。
15.  $R^1$ が水素原子であり、 $Y^a$ が $-CH_2SO_2-$ であり、 $X^1-X^2-X^3$ が $S-CR^7=CR^8$ （式中、 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ前記と同義である）であり、 $R^{2a}$ が式 (III)

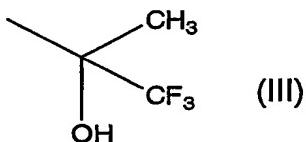


である請求の範囲2記載の鎮咳剤。

## 16. 式 (Ib)



[式中、R<sup>1</sup>及びX<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>はそれぞれ前記と同義であり、Y<sup>b</sup>は-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>S-、-CH<sub>2</sub>SO-、-CH=CH-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-（式中、pは前記と同義である）を表し、R<sup>2b</sup>は式 (III) を表す]で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する鎮咳剤。



を表す]で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する鎮咳剤。

17. X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がCR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>（式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である）またはCR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=N（式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はそれぞれ前記と同義である）である請求の範囲16記載の鎮咳剤。

18. X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がCR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-O（式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である）またはCR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-S（式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である）である請求の範囲16記載の鎮咳剤。

19. X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がO-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である）またはS-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である）である請求の範囲16記載の鎮咳剤。

20. Y<sup>b</sup>が-CH<sub>2</sub>O-である請求の範囲16～19のいずれかに記載の鎮咳剤。

21. Y<sup>b</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-（式中、pは前記と同義である）である請求の範囲16～19のいずれかに記載の鎮咳剤。

22. pが0である請求の範囲21記載の鎮咳剤。

23. pが2である請求の範囲21記載の鎮咳剤。

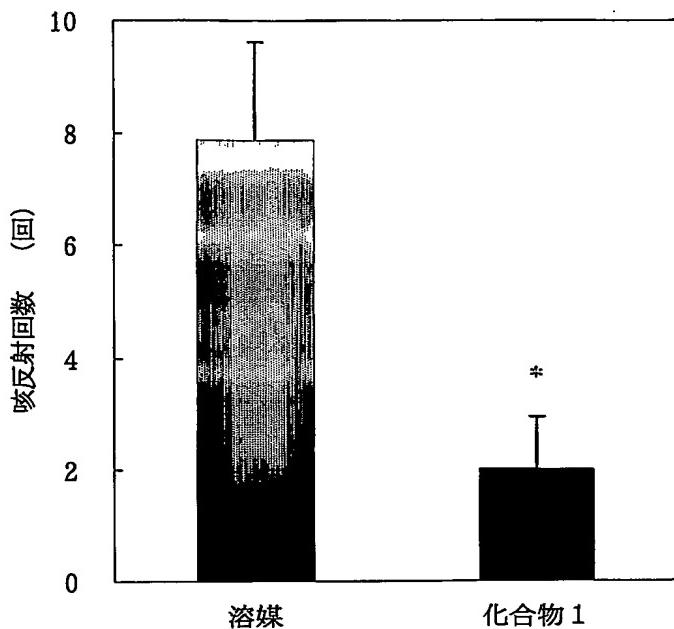
24. Y<sup>b</sup>が-CH=CH-である請求の範囲16～19のいずれかに記載の鎮咳剤。

25. Y<sup>b</sup>が-CH<sub>2</sub>S-または-CH<sub>2</sub>SO-である請求の範囲16～19のいずれかに記載の鎮咳剤。

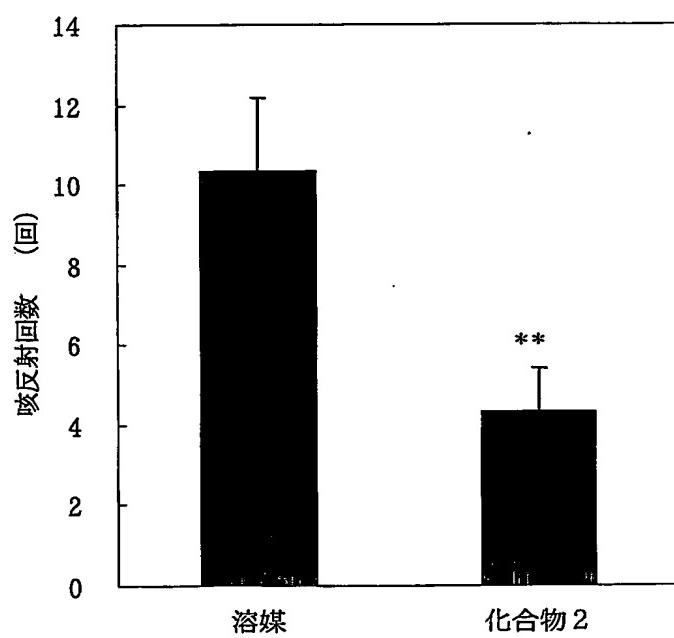
26. 請求の範囲1～25のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、鎮咳方法。

27. 鎮咳剤の製造のための、請求の範囲1～25のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

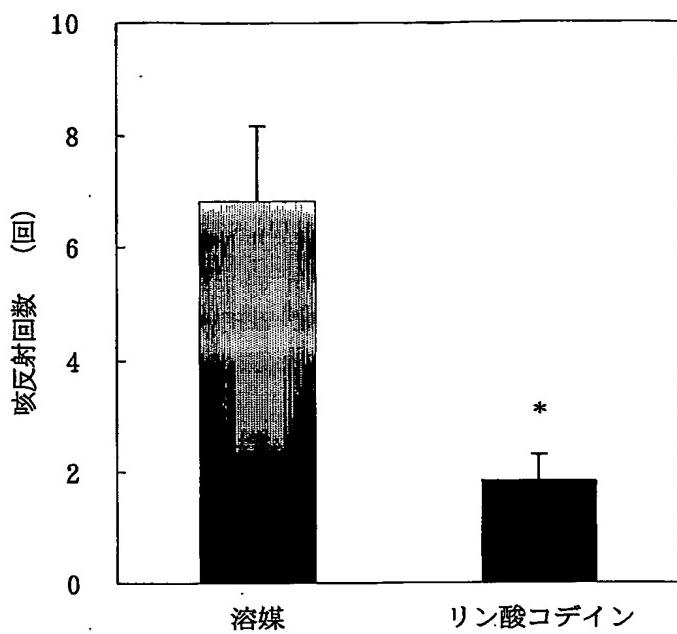
第 1 図



第 2 図



第3図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004578

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/381, C07D495/04 116, A61P11/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/381, C07D495/04 116, A61P11/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/46587 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 22 October, 1998 (22.10.98), & EP 979821 A1 & US 6211227 B1 & JP 3283267 B2	1-25, 27
A	WO 97/14672 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 24 April, 1997 (24.04.97), & EP 798288 A1 & US 5726325 A	1-25, 27
A	JP 52-18196 A (Delalande S.A.), 20 May, 1977 (20.05.77), & DE 2225245 A1 & GB 1359951 A & US 3845046 A	1-25, 27
A	GB 1269551 A (SCIENCE UNION ET CIE), 06 April, 1972 (06.04.72), & DE 2065636 A1	1-25, 27

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 June, 2004 (14.06.04)Date of mailing of the international search report  
29 June, 2004 (29.06.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/004578

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 26  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 26 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17 (2) (a) (i) of the PCT and Rule of 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））  
Int. Cl' A61K 31/381, C07D 495/04, A61P 11/14

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））  
Int. Cl' A61K 31/381, C07D 495/04, A61P 11/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）  
CAP1us (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/46587 A1 (協和発酵工業株式会社) 1998.10.22, & EP 979821 A1 & US 6211227 B1 & JP 3283267 B2	1-25, 27
A	WO 97/14672 A1 (協和発酵工業株式会社) 1997.04.24, & EP 798288 A1 & US 5726325 A	1-25, 27
A	JP 52-18196 A (ドラランド・ソシエテ・アノニム) 1977.05.20, & DE 2225245 A1 &	1-25, 27

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 14.06.2004	国際調査報告の発送日 29.6.2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 小堀麻子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	GB 1359951 A & US 3845046 A  GB 1269551 A (SCIENCE UNION ET CIE) 1972. 04. 06, & DE 2065636 A1	1-25, 27

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲26は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。